



19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA

11 Número de publicación: **2 274 247**

51 Int. Cl.:
A61K 9/72 (2006.01)
A61K 31/58 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

86 Número de solicitud europea: **03737353 .7**
86 Fecha de presentación : **04.02.2003**
87 Número de publicación de la solicitud: **1471896**
87 Fecha de publicación de la solicitud: **03.11.2004**

54 Título: **Formulaciones para inhalación.**

30 Prioridad: **04.02.2002 US 66964**

45 Fecha de publicación de la mención BOPI:
16.05.2007

45 Fecha de la publicación del folleto de la patente:
16.05.2007

73 Titular/es: **GLAXO GROUP LIMITED**
Glaxo Wellcome House, Berkeley Avenue
Greenford, Middlesex UB6 0NN, GB

72 Inventor/es: **Biggadike, Keith**

74 Agente: **Carpintero López, Francisco**

ES 2 274 247 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín europeo de patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Formulaciones para inhalación.

5 Esta solicitud de patente es una continuación en parte de la solicitud de patente de Estados Unidos con n.º de serie 09/958050 presentada el 2 de octubre de 2001, que se basa en la solicitud de patente internacional n.º PCT.GB01.03495 presentada el 3 de agosto de 2001, que reivindica la prioridad de la solicitud de patente del Reino Unido n.º GB 0019172.6 presentada el 5 de agosto de 2000.

10 La presente invención se refiere a una formulación farmacéutica que contiene un compuesto antiinflamatorio y antialérgico novedoso de la serie de los androstanos y a procedimientos para su preparación. La presente invención también se refiere a usos terapéuticos del mismo, en particular para el tratamiento de afecciones inflamatorias y alérgicas.

15 Los glucocorticoides que tienen propiedades antiinflamatorias son conocidos y usados ampliamente para el tratamiento de trastornos o enfermedades inflamatorias tales como asma y rinitis. Por ejemplo, la patente de Estados Unidos 4335121 describe éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -(1-oxopropoxi)-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (conocido por el nombre genérico de fluticasona propionato) y sus derivados. El uso de glucocorticoides de forma general, y especialmente en los niños, ha sido limitado en algunas zonas por la preocupación sobre los potenciales efectos secundarios. Los efectos secundarios que se temen con los glucocorticoides incluyen supresión del eje hipotalámico-hipofisario-suprarrenal (HHS), efectos sobre el crecimiento óseo en niños y sobre la densidad ósea en la tercera edad, complicaciones oculares (formación de cataratas y glaucoma) y atrofia de la piel. Ciertos compuestos glucocorticoides también tienen rutas metabólicas complejas en las que la producción de metabolitos activos puede hacer difícil de entender la farmacodinámica y farmacocinética de tales compuestos. Aunque los esteroides modernos son mucho más seguros que los que se introdujeron originariamente, sigue siendo objeto de investigación la producción de nuevas moléculas que tengan propiedades antiinflamatorias excelentes, con propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas predecibles, con un atractivo perfil de efectos secundarios y con una posología de tratamiento conveniente.

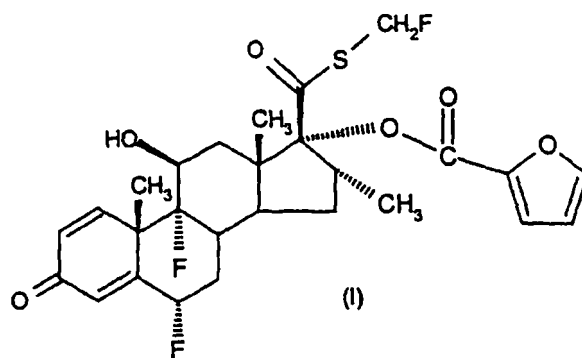
30 Los presentes inventores han identificado ahora un compuesto glucocorticoide novedoso y la formulación del mismo que sustancialmente cumple estos objetivos.

Así, de acuerdo con un aspecto de la invención, se proporciona una formulación farmacéutica en aerosol que comprende (i) un compuesto de fórmula (I)

35

40

45



50 o un solvato del mismo como medicamento, (ii) un gas hidrofluoroalcano (HFA) licuado como propelente; y caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo está completamente disuelto en la formulación.

55 El nombre químico del compuesto de la fórmula (I) es éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico.

En lo sucesivo, las referencias al compuesto de acuerdo con la invención incluyen tanto el compuesto de la fórmula (I) como sus solvatos, en particular los solvatos farmacéuticamente aceptables.

60 El compuesto de la fórmula (I) y sus formulaciones potencialmente tienen efectos antiinflamatorios o antialérgicos beneficiosos, en particular tras la administración tópica al pulmón o nariz, que se demuestra, por ejemplo, por su capacidad de unirse al receptor de glucocorticoides y de provocar una respuesta a través de ese receptor, con efecto de acción prolongada. Por lo tanto, el compuesto de la fórmula (I) es útil en el tratamiento de trastornos inflamatorios y/o alérgicos, especialmente en un tratamiento de una vez al día.

65 La eficacia de un dispositivo en aerosol, tal como un MDI, está en función de la dosis depositada en el lugar apropiado de los pulmones. La deposición se ve afectada por diversos factores, de los que uno de los más importantes es el tamaño aerodinámico de las partículas. Las partículas sólidas y/o gotículas de una formulación en aerosol pueden

ES 2 274 247 T3

caracterizarse por su diámetro aerodinámico medio másico (MMAD), el diámetro en torno al cual los diámetros aerodinámicos másicos se distribuyen de forma igual).

La deposición de las partículas en el pulmón depende en gran medida de tres mecanismos físicos:

1. impacción, que está en función de la inercia de las partículas
2. sedimentación debida a la gravedad; y
3. difusión que resulta del movimiento Browniano de partículas finas, submicrométricas ($<1 \mu\text{m}$).

La masa de las partículas determina cual de los tres mecanismos principales predomina.

El diámetro aerodinámico eficaz está en función del tamaño, forma y densidad de las partículas y afectará a la magnitud de las fuerzas que actúan sobre ellas. Por ejemplo, aunque los efectos gravitacionales y de la inercia aumentan al aumentar el tamaño de las partículas y la densidad de las partículas, los desplazamientos producidos por la difusión disminuyen. En la práctica, la difusión supone una parte muy pequeña de la deposición de los aerosoles farmacéuticos. La impacción y la sedimentación pueden evaluarse a partir de la medición del MMAD que determina el desplazamiento a través de las líneas de flujo con la influencia de la inercia y la gravedad, respectivamente.

Las partículas de aerosol con MMAD y GSD (desviación típica geométrica) equivalentes presentan una deposición similar en el pulmón independientemente de su composición. La GSD es la medida de la variabilidad de los diámetros aerodinámicos de las partículas.

Para el tratamiento por inhalación existe una preferencia por aerosoles en los que las partículas a inhalar tengan un diámetro de aproximadamente $0,5$ a $5 \mu\text{m}$. Las partículas que son mayores de $5 \mu\text{m}$ de diámetro se depositan principalmente por impacción inercial en la orofaringe, las partículas de $0,5$ a $5 \mu\text{m}$ de diámetro, influenciadas principalmente por la gravedad son ideales para la deposición en las vías respiratorias conductoras, y las partículas de $0,5$ a $3 \mu\text{m}$ de diámetro son deseables para la administración de aerosoles a la periferia del pulmón. Las partículas menores de $0,5 \mu\text{m}$ pueden ser exhaladas.

En las formulaciones en suspensión, el tamaño de las partículas en principio se controla durante la fabricación mediante el tamaño al que se reduce el medicamento sólido, habitualmente mediante micronización. Sin embargo, si el fármaco suspendido tiene la más mínima solubilidad en el propelente, un proceso conocido como Ostwald ripening puede provocar el crecimiento del tamaño de las partículas. También, las partículas pueden tener una tendencia a agregarse, a adherirse o a difundirse en partes del MDI, por ejemplo el cartucho o la válvula. El efecto del Ostwald ripening y en particular de la deposición de los fármacos puede ser particularmente grave para los fármacos potentes que deben formularse en dosis bajas. Las formulaciones en solución no sufren estas desventajas dado que el tamaño de las partículas se define en función de la velocidad de evaporación del propelente de la formulación y el tiempo entre la liberación de la formulación a partir del cartucho, la concentración del soluto (por ejemplo fármaco y/o excipiente) y el momento de la inhalación.

En el caso de la administración de formulaciones a la nariz, el aclaramiento ciliar es muy rápido y el fármaco que se administra mediante formulaciones en suspensión puede ser aclarado por los cilios antes de que haya tenido oportunidad de disolverse y penetrar en las células diana del órgano diana. Así, una formulación en solución tiene ventajas dado que acelera la absorción proporcionando así al ingrediente activo una mayor oportunidad de ejercer un efecto terapéutico antes de que se produzca el aclaramiento ciliar. Esto puede producir también un inicio más rápido de la acción.

La formulación en aerosol puede administrarse a partir de un envase presurizado, tal como un inhalador dosificador. Los propelentes de hidrofluoroalcanos preferidos son 1,1,1,2-tetrafluoroetano, 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano y sus mezclas, lo más especialmente 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

La formulación de acuerdo con la invención de forma general contendrá un agente solubilizante para ayudar a la solubilización del compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo en la formulación.

En una primera realización de la invención, el agente solubilizante es un codisolvente líquido que contiene hidroxilo tal como etanol o un glicol por ejemplo propilenglicol (por ejemplo PEG200, PEG400), propilenglicol, especialmente etanol.

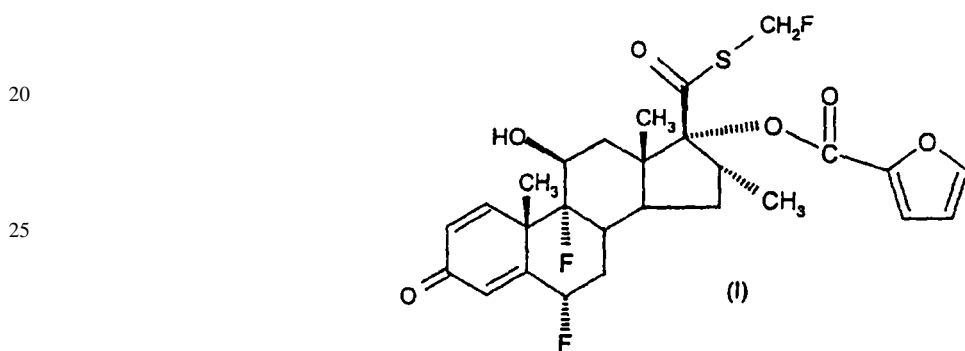
Tal agente solubilizante de forma general se empleará en una cantidad de 5-20% del peso total de la formulación dependiendo del agente de solubilización particular y de la cantidad de compuesto de la fórmula (I) que deba ser solubilizado. En el caso del etanol, de forma general es adecuada una cantidad de 5-15 especialmente 5-10%.

En un aspecto particularmente preferido de esta realización, la formulación también contiene un componente de volatilidad reducida para aumentar el diámetro aerodinámico medio másico (MMAD) de las partículas del aerosol al accionar el inhalador.

La presencia del componente de baja volatilidad en la formulación de la solución produce un desplazamiento en la distribución del tamaño de las partículas reduciendo las etapas 6, 7 y de filtro (la porción ultrafina de la distribución del tamaño de las partículas) y aumentando la masa de las partículas finas (FPM) definida como el contenido de las etapas 3-5 de un impactador de Andersen. Las formulaciones en solución que omiten el componente de volatilidad
 5 baja de forma general proporcionan una distribución del tamaño de las partículas que tiene un mayor contenido en las partículas finas (deposición en las etapas 6, 7 y el filtro).

El componente de baja volatilidad preferido es glicerol, propilenglicol o polietilenglicol (por ejemplo PEG200, PEG400), especialmente glicerol. El polietilenglicol también es particularmente interesante, especialmente PEG400.
 10 Preferiblemente, el componente de baja volatilidad se emplea en una cantidad de 0,5-3% p/p (en base al peso de la formulación) especialmente aproximadamente de 0,5-1,5% p/p por ejemplo aproximadamente 1% p/p.

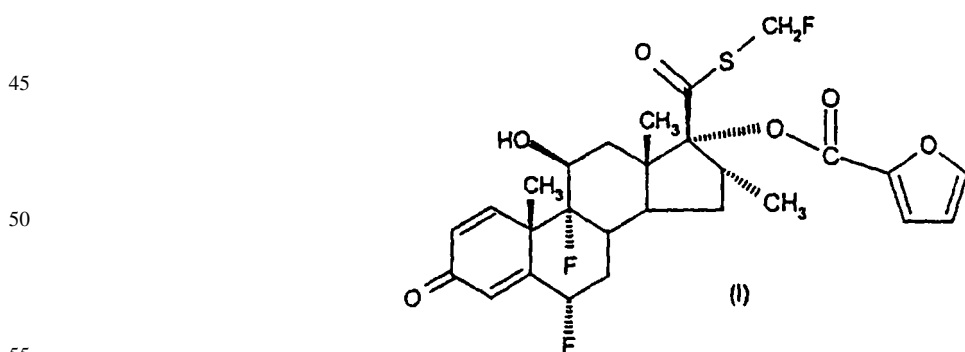
Así de forma más particular un aspecto de la invención puede definirse como una formulación farmacéutica en aerosol que comprende (i) un compuesto de la fórmula (I)
 15



o un solvato del mismo como medicamento, (ii) 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propelente, (iii) un agente solubilizante (especialmente etanol) para ayudar a la solubilización del medicamento en el propelente y (iv) opcionalmente (y preferiblemente) un componente de baja volatilidad (especialmente glicerol);
 35

caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo está completamente disuelto en la formulación.
 40

Otro aspecto de la invención puede definirse como una formulación farmacéutica en aerosol que comprende (i) un compuesto de la fórmula (I)
 45



o un solvato del mismo como medicamento, (ii) 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano como propelente, (iii) un agente solubilizante (especialmente etanol) para ayudar a la solubilización del medicamento en el propelente y (iv) opcionalmente (y preferiblemente) un componente de baja volatilidad (especialmente glicerol);
 60

caracterizada porque el compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo está completamente disuelto en la formulación.
 65

En otra y más preferida realización de la invención, el agente solubilizante es un ácido oligoláctico o derivado del mismo.

Ejemplos de ácidos oligolácticos y sus derivados y procedimientos para su preparación, se describen en el documento WO94/21229. Los ácidos oligolácticos son oligómeros de ácido láctico (bien en forma racémica o de enantió-

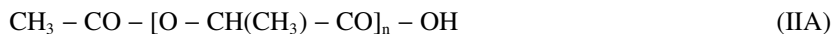
ES 2 274 247 T3

mero único es decir ácido L-láctico) que contienen una media de n unidades repetidas en la distribución del oligómero y tienen la fórmula general que se proporciona en la estructura (II) siguiente:



Típicamente, los ácidos oligolácticos son polidispersos con valores medios de n entre 3 y 20 especialmente entre 3 y 15.

Derivados preferidos de ácidos oligolácticos incluyen los compuestos en los que el extremo hidroxilo del oligómero está acetilado por ejemplo con un grupo acetilo proporcionando un compuesto de la fórmula (IIA):



Derivados adicionales de ácidos oligolácticos incluyen aquellos en los que el extremo -COOH está derivatizado en lugar o además del extremo -OH. Opcionalmente el extremo -COOH está derivatizado además del extremo -OH. Por ejemplo el extremo -COOH puede transformarse en un resto amida por ejemplo mediante amidación con un aminoácido, por ejemplo uno de los 20 aminoácidos naturales, especialmente glicina. El aminoácido puede emplearse como racemato aunque es preferible emplearlo en forma del enantiómero L natural.

También se incluyen las sales del ácido (por ejemplo sales de potasio, sodio, amonio, etc.).

El ácido oligoláctico o su derivado se emplearán típicamente a una concentración de hasta el 10% p/p en base al peso de la formulación, por ejemplo 0,1-6%, especialmente 0,5-5% p/p. El ácido oligoláctico o su derivado también deberían estar completamente disueltos en la formulación.

Típicamente el ácido oligoláctico o su derivado se emplearán en una cantidad relativa a la cantidad de fármaco (en base al peso) de 0,5:1 a 100:1, especialmente de 2:1 a 100:1, en particular de 10:1 a 50:1.

La formulación también puede contener otro u otros excipientes de formulación, por ejemplo un codisolvente por ejemplo un hidroxilo que contiene codisolvente líquido tal como etanol o un glicol (por ejemplo propilenglicol o un polietilenglicol por ejemplo PEG200 o PEG400) para aumentar la solubilidad del compuesto de la fórmula (I) en el propelente. Sin embargo, dado que el ácido oligoláctico o su derivado es capaz de disolver el compuesto de la fórmula (I) en el propelente sin usar codisolventes, preferiblemente la formulación está libre de codisolventes especialmente de etanol.

Con el término "excipiente", tal como se usa en la presente memoria, se quiere decir materiales sustancialmente inertes que no son tóxicos y no interactúan con otros componentes de una composición de forma perjudicial, e incluye, pero sin limitación, calidades farmacéuticas de: carbohidratos, sales orgánicas e inorgánicas, polímeros, aminoácidos, fosfolípidos, agentes humectantes, emulsionantes, tensioactivos, poloxámeros, plurónicos y resinas de intercambio iónico y sus combinaciones, de cuyos ejemplos se proporciona una lista no exhaustiva a continuación:

Carbohidratos, que incluyen: monosacáridos, tales como, pero sin limitación, fructosa; disacáridos, tales como, pero sin limitación lactosa, y sus combinaciones y derivados; polisacáridos, tales como, pero sin limitación, celulosa y sus combinaciones y derivados; oligosacáridos, tales como, pero sin limitación, dextrinas, y sus combinaciones y derivados; polioles, tales como pero sin limitación sorbitol, y sus combinaciones y derivados;

Sales orgánicas e inorgánicas, que incluyen pero sin limitación fosfatos sódicos o cálcicos, estearato magnésico y sus combinaciones y derivados;

Polímeros, que incluyen: polímeros de proteínas biodegradables naturales que incluyen, pero sin limitación, gelatina y sus combinaciones y derivados; polímeros de polisacáridos biodegradables naturales que incluyen, pero sin limitación, quitina y almidón, almidón reticulado y sus combinaciones y derivados; polímeros biodegradables semi-sintéticos que incluyen, pero sin limitación, derivados de quitosana; polímeros biodegradables sintéticos que incluyen pero sin limitación polietilenglicoles (PEG), ácido poliláctico (PLA), polímeros sintéticos que incluyen pero sin limitación alcohol polivinílico y sus combinaciones y derivados;

Aminoácidos que incluyen pero sin limitación aminoácidos no polares, tales como leucina y sus combinaciones y derivados;

Fosfolípidos, que incluyen lecitinas y sus combinaciones y derivados;

Agentes humectantes/tensioactivos/emulsionantes que incluyen, pero sin limitación, goma arábica, colesterol, ácidos grasos que incluyen sus combinaciones y derivados;

Poloxámeros/Plurónicos que incluyen pero sin limitación poloxámero 188, Pluronic® F-108, y sus combinaciones y derivados;

ES 2 274 247 T3

Resinas de intercambio iónico: que incluyen pero sin limitación amberlita IR120 y sus combinaciones y derivados; y combinaciones de los excipientes mencionados.

5 De forma general las formulaciones presurizadas se mantendrán en un cartucho (por ejemplo un cartucho de aluminio) cerrado con una válvula (por ejemplo una válvula dosificadora) y equipado con un accionador provisto de una boquilla.

10 Los cartuchos de forma general comprenden un envase capaz de soportar la presión de vapor del propelente de HFA, tal como un frasco de plástico o de vidrio recubierto de plástico o preferiblemente un cartucho metálico, por ejemplo un cartucho de aluminio que opcionalmente puede estar anodizado, recubierto con laca y/o plástico, envase que está cerrado con una válvula dosificadora. Puede preferirse que los cartuchos estén recubiertos con un polímero fluorocarbonado tal como se describe en el documento WO 96/32151, por ejemplo, un copolímero de poliéter-sulfona (PES) y politetrafluoroetileno (PTFE). Otro polímero que puede contemplarse como recubrimiento es FEP (etilenopropileno fluorado). Las válvulas dosificadoras están diseñadas para administrar una cantidad dosificada de 15 la formulación por cada accionamiento e incorporan una junta para evitar que el propelente se escape a través de la válvula. La junta puede comprender cualquier material elastomérico adecuado tal como por ejemplo polietileno de baja densidad, cauchos de clorobutilo y de butadienacrilonitrilo blanco y negro, caucho butílico y neopreno. Las válvulas elastoméricas termoplásticas, tal como se describen en el documento WO92/1119 y las válvulas que contienen caucho EPDM tal como se describe en el documento WO95/02651 son especialmente adecuadas. Las válvulas 20 adecuadas están disponibles en el mercado de fabricantes muy conocidos en la industria de los aerosoles, por ejemplo, de Valois, Francia (por ejemplo, DF10, DF30, DF60), Bepak plc, Reino Unido (por ejemplo BK300, BK356, BK357) y 3M-Neotechnic Ltd, Reino Unido (por ejemplo Spraymiser®. La válvula DF31 de Valois, Francia también es adecuada.

25 Los cierres de las válvulas, especialmente los cierres de la junta preferiblemente se fabricarán en un material que sea inerte y que resista la extracción en el contenido de la formulación, especialmente cuando el contenido incluye etanol.

30 Los materiales de la válvula, especialmente el material de fabricación de la cámara dosificadora, preferiblemente se fabricarán de un material que sea inerte y que sea resistente a la distorsión por el contenido de la formulación, especialmente cuando el contenido incluye etanol. Materiales particularmente adecuados para usar en la fabricación de la cámara de dosificación incluyen poliésteres por ejemplo polibutilenotereftalato (PBT) y acetales, especialmente PBT.

35 Los materiales de fabricación de la cámara dosificadora y/o el vástago de la válvula pueden, de forma deseable, ser fluorados, parcialmente fluorados o están impregnados con sustancias que contienen flúor para evitar la deposición del fármaco.

40 Pueden emplearse los procedimientos y maquinaria convencionales para la fabricación granel que son notorios para las personas de experiencia en la técnica de la fabricación de aerosoles farmacéuticos para la preparación de lotes a gran escala para la producción comercial de cartuchos cargados. Así, por ejemplo, en un procedimiento de fabricación granel, se adapta una válvula dosificadora sobre un cartucho de aluminio formando un cartucho vacío. La formulación que contiene el medicamento, el propelente y cualquier otro ingrediente de la formulación se carga a presión a través 45 del recipiente de carga en un recipiente de fabricación. Típicamente, en los lotes preparados para uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada cartucho cargado, se le asigna un código con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes de las pruebas para la comercialización.

50 En un procedimiento alternativo, se añade una alícuota de la formulación líquida a un cartucho abierto en condiciones que son lo suficientemente frías para que la formulación no se vaporice, y después se adapta una válvula dosificadora sobre el cartucho.

55 Típicamente, en los lotes preparados para uso farmacéutico, se comprueba el peso de cada cartucho cargado, se le asigna un código con un número de lote y se envasa en una bandeja para su almacenamiento antes de la pruebas para la comercialización.

Cada cartucho cargado se encaja de forma conveniente en un dispositivo de canalización adecuado antes de usar formando un inhalador dosificador para la administración del medicamento a los pulmones o cavidad nasal de un paciente. Dispositivos de canalización adecuados comprenden, por ejemplo un accionador de la válvula y un paso de 60 tipo cilíndrico o cónico a través del que puede administrarse el medicamento a partir del cartucho cargado mediante la válvula dosificadora a la nariz o boca del paciente por ejemplo un accionador de boquilla. Los inhaladores dosificadores están diseñados para administrar una monodosis fija de medicamento por accionamiento o "puff", por ejemplo en el intervalo de 10 a 5000 µg de medicamento por puff.

65 En una disposición típica, el vástago de la válvula se asienta en un bloque de boquilla que tiene un orificio que lleva a una cámara de expansión. La cámara de expansión tiene un orificio de salida que se extiende al interior de la boquilla. De forma general son adecuados diámetros del orificio del accionador (salida) en el intervalo de 0,1-0,45 mm por ejemplo 0,15, 0,22, 0,25, 0,30, 0,33 o 0,42 mm. Los presentes inventores han encontrado que es ventajoso

ES 2 274 247 T3

usar un diámetro pequeño por ejemplo 0,25 mm o menor, en particular 0,22 mm dado que esto tiende a producir una mayor FPM y menor deposición en la garganta. También 0,15 mm es particularmente adecuado. Las dimensiones del orificio no deberían ser tan pequeñas que se produzca el bloqueo del eyector.

5 Las longitudes del eyector del accionador típicamente están en el intervalo de 0,30-1,7 mm por ejemplo 0,30, 0,65 o 1,50 mm. para la administración bucal.

La forma y dimensiones precisas del accionador se adaptarán a la administración tópica al pulmón o nariz según sea apropiado.

10

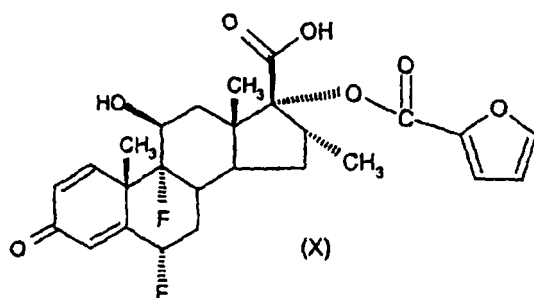
Las propiedades biológicas deseables del compuesto de la fórmula (I) se explican de la forma siguiente:

El Compuesto (I) sufre un metabolismo hepático muy eficiente proporcionando el ácido 17 β -carboxílico (X) como único metabolito principal en los sistemas *in vitro* en ratas y seres humanos. Este metabolito ha sido sintetizado y se ha demostrado que es > 1000 veces menos activo que el compuesto parental en ensayos *in vitro* de la función de los glucocorticoides.

15

20

25



30

Este eficiente metabolismo hepático se refleja mediante datos *in vivo* en ratas, que han demostrado el aclaramiento del plasma a una velocidad que se aproximaba al flujo sanguíneo hepático y con una biodisponibilidad oral de < 1%, consistente con un extenso metabolismo en primer pase.

35

Estudios de metabolismo *in vitro* en hepatocitos humanos han demostrado que el compuesto (I) se metaboliza de forma idéntica a la fluticasona propionato pero que la conversión de (I) en el metabolito inactivo del ácido se produce aproximadamente 5 veces más rápido que con fluticasona propionato. Sería de esperar que esta inactivación hepática tan eficaz minimizara la exposición en el hombre produciendo un perfil de seguridad mejorado.

40

Los esteroides inhalados también se absorben a través del pulmón y esta vía de absorción contribuye significativamente a la exposición sistémica. Una absorción pulmonar reducida por lo tanto, proporcionaría un perfil de seguridad mejorado. Los estudios con el compuesto (I) han demostrado una exposición significativamente menor al compuesto (I) que con fluticasona propionato tras la administración de polvo seco a los pulmones de cerdos anestesiados.

45

Ejemplos de estados de enfermedad en los que el compuesto de la invención presenta utilidad incluyen afecciones inflamatorias de la nariz, garganta o los pulmones tales como asma (que incluye reacciones asmáticas producidas por alérgenos), rinitis (que incluye fiebre del heno), pólipos nasales, enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), enfermedad inflamatoria intersticial y fibrosis.

50

La mayor utilidad de la formulación que comprende un compuesto de la fórmula (I) y sus solvatos es de esperar en el tratamiento de trastornos inflamatorios del aparato respiratorio por ejemplo asma, EPOC y rinitis.

Los expertos en la técnica apreciarán que cuando en la presente memoria se hace referencia a tratamiento, es extensible a la profilaxis así como al tratamiento de afecciones establecidas.

55

Tal como se menciona anteriormente, el compuesto de la fórmula (I) es útil en medicina humana o veterinaria, en particular como agente antiinflamatorio y antialérgico.

60

Así, se proporciona como aspecto adicional de la invención una formulación que comprende el compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para usar en medicina humana o veterinaria, en particular en el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

65

De acuerdo con otro aspecto de la invención, se proporciona el uso de una formulación que comprende el compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de pacientes con afecciones inflamatorias y/o alérgicas.

En un aspecto adicional o alternativo, se proporciona un procedimiento para el tratamiento de un sujeto humano o animal con una afección inflamatoria y/o alérgica, procedimiento que comprende la administración a dicho sujeto

ES 2 274 247 T3

humano o animal de una cantidad eficaz de una formulación que comprende el compuesto de la fórmula (I) o solvato fisiológicamente aceptable del mismo.

5 Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas que comprenden de mezclar los ingredientes.

Las formulaciones en aerosol preferiblemente se preparan de forma que cada dosificación o “puff” de aerosol contenga de 1 μg a 2000 μg por ejemplo de 20 μg a 2000 μg , preferiblemente aproximadamente de 20 μg a 500 μg de un compuesto de la fórmula (I) opcionalmente combinado con otro ingrediente terapéuticamente activo. La administración puede ser una vez al día o varias veces al día por ejemplo 2, 3, 4 u 8 veces, administrando por ejemplo 1, 2 ó 3 dosis cada vez. Preferiblemente el compuesto de la fórmula (I) se administra una o dos veces al día, especialmente una vez al día. La dosis diaria total con un aerosol para la administración al pulmón en el tratamiento por ejemplo de asma típicamente estará en el intervalo de 1 μg a 10 mg por ejemplo de 50 μg a 10 mg preferiblemente, de 50 μg a 2000 μg por ejemplo de 50 μg a 500 μg . La dosis diaria total por fosa con un aerosol para administrar por vía nasal en el tratamiento por ejemplo de rinitis típicamente estará en el intervalo de 10 μg a 5 mg por ejemplo de 25 μg a 1 mg preferiblemente, de 25 μg a 500 μg por ejemplo 25 μg a 75 μg , tal como 50 μg .

El volumen de formulación dosificada por accionamiento típicamente estará en el intervalo de 25-100 μl por ejemplo 25, 50, 63 ó 100 μl , especialmente aproximadamente 100 μl .

20 El compuesto de la fórmula (I) típicamente se empleará en solución a una concentración de 0,005-0,5% p/p en base al peso de la formulación, especialmente 0,01-0,3% p/p.

Dado que el compuesto de la fórmula (I) es de acción prolongada, preferiblemente el compuesto se administrará una vez al día y la dosis se seleccionará tal que el compuesto tenga un efecto terapéutico en el tratamiento de trastornos respiratorios (por ejemplo asma, EPOC o rinitis) durante 24 horas o más.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden usarse combinadas con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista del adrenergico β_2 , un antihistamínico o un antialérgico. La invención así proporciona, en un aspecto adicional, una combinación que comprende el compuesto de la fórmula (I) o un solvato fisiológicamente aceptable del mismo junto con otro agente terapéuticamente activo, por ejemplo, un agonista del adrenergico β_2 , un antihistamínico o un antialérgico.

35 Ejemplos de agonistas del adrenergico β_2 incluyen salmeterol (por ejemplo en forma del racemato o enantiómero único tal como el enantiómero R), salbutamol, formoterol, salmefamol, fenoterol o terbutalina y sales de los mismos, por ejemplo la sal xinafoato de salmeterol, la sal sulfato o base libre de salbutamol o la sal fumarato de formoterol.

40 En particular se prefieren composiciones farmacéuticas que emplean combinaciones con agonistas del adrenergico β_2 de acción prolongada (por ejemplo salmeterol y sales del mismo), especialmente las que tienen un efecto terapéutico (por ejemplo en el tratamiento del asma o EPOC, en particular asma) durante 24 horas o más.

Dado que el compuesto de la fórmula (I) es de acción prolongada, preferiblemente la composición que comprende el compuesto de la fórmula (I) y los agonistas del adrenergico β_2 de acción prolongada se administrarán una vez al día y la dosis de cada uno se seleccionará de forma que la composición tenga un efecto terapéutico en el tratamiento de trastornos respiratorios (por ejemplo en el tratamiento de asma o EPOC, de forma particular de asma) durante 24 horas o más.

50 Ejemplos de antihistamínicos incluyen metapirileno o loratadina.

Otras combinaciones adecuadas incluyen, por ejemplo, otros agentes antiinflamatorios, por ejemplo AINE (por ejemplo cromoglicato sódico, nedocromil sodio, inhibidores de PDE4, antagonistas de los leucotrienos, inhibidores de iNOS, inhibidores de triptasa y elastasa, antagonistas de β -2-integrina y agonistas de adenosina 2a) o agentes antiinfecciosos (por ejemplo antibióticos, antivirales). También de interés particular es el uso del compuesto de la fórmula (I) un solvato fisiológicamente aceptable del mismo combinado con un inhibidor de fosfodiesterasa 4 (PDE4) por ejemplo cilomilast o una sal del mismo.

60 La vía de administración preferida para los trastornos inflamatorios del aparato respiratorio de forma general será la administración por inhalación. Para el tratamiento de rinitis, la vía de administración de forma general será tópica a la mucosa nasal.

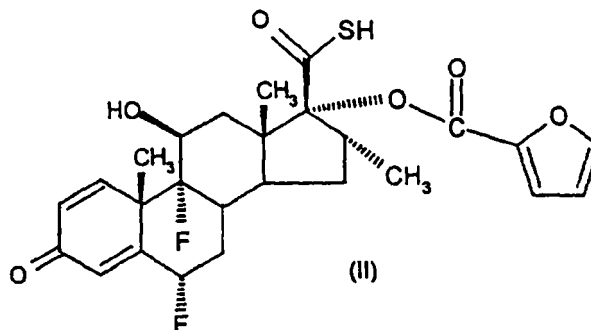
Además, se proporciona un procedimiento para la preparación de tales composiciones farmacéuticas que comprenden de el mezclado de los ingredientes.

65 Los compuestos individuales de tales combinaciones pueden administrarse bien de forma secuencial, en composiciones farmacéuticas separadas así como de forma simultánea en formulaciones farmacéuticas combinadas. Las dosis apropiadas de agentes terapéuticos conocidos serán fácilmente apreciadas por los expertos en la técnica.

ES 2 274 247 T3

Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) se describirá de la forma siguiente:

Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) comprende la alquilación de un tioácido de la fórmula (II)



o una sal del mismo.

En este procedimiento el compuesto de la fórmula (II) puede hacerse reaccionar con un compuesto de la fórmula FCH_2L en el que L representa un grupo saliente (por ejemplo un átomo de halógeno, un grupo mesilo o tosilo o similares) por ejemplo, un haluro de fluorometilo apropiado en condiciones estándar. Preferiblemente, el reactivo de haluro de fluorometilo es bromofluorometano. Preferiblemente el compuesto de la fórmula (II) se emplea en forma de una sal, en particular la sal con diisopropiltilamina.

En un procedimiento preferido para preparar el compuesto de la fórmula (I), el compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo se trata con bromofluorometano opcionalmente en presencia de un catalizador de transferencia de fases. Un disolvente preferido es acetato de metilo o más preferiblemente acetato de etilo, opcionalmente en presencia de agua. La presencia de agua mejora la solubilidad tanto del material inicial como del producto y el uso de un catalizador de transferencia de fases logra una velocidad de reacción mayor. Ejemplos de catalizadores de transferencia de fases que pueden emplearse incluyen (pero sin restricciones) bromuro de tetrabutilamonio, cloruro de tetrabutilamonio, bromuro de benciltributilamonio, cloruro de benciltributilamonio, bromuro de benciltrietilamonio, cloruro de metiltributilamonio y cloruro de metiltriocilamonio. También se ha empleado THF con éxito como disolvente para la reacción en la que la presencia de un catalizador de transferencia de fases de nuevo proporciona una velocidad de reacción significativamente mayor. Preferiblemente, el producto presente en una fase orgánica se lava primeramente con ácido acuoso por ejemplo HCl diluido para eliminar los compuestos de amina tales como trietilamina y diisopropiltilamina y después con agua acuosa por ejemplo bicarbonato sódico para eliminar cualquier compuesto precursor de la fórmula (II) que no haya reaccionado.

El Compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada puede prepararse mediante un procedimiento que comprende:

(a) Cristalizar el compuesto de la fórmula (I) en presencia de un disolvente que no forme solvatos tal como etanol, metanol, agua, acetato de etilo, tolueno, metilisobutilcetona o sus mezclas; o

(b) Desolvatar un compuesto de la fórmula (I) en forma solvatada (por ejemplo en forma de un solvato con acetona, isopropanol, metiletilcetona, DMF o tetrahidrofurano) por ejemplo calentando.

En la etapa (b) la desolvatación se realizará de forma general a una temperatura superior a 50°C preferiblemente a una temperatura superior a 100°C. De forma general, el calentamiento se realizará a vacío.

Se ha encontrado que el compuesto de la fórmula (I) en forma no solvatada existe en 3 formas polimórficas cristalinas, Formas 1, 2 y 3, aunque la Forma 3 puede ser una variante inestable de la Forma 2. Las formas se caracterizan por sus patrones de difracción de rayos X (XRDP). Hablando en términos generales, las Formas se caracterizan por sus perfiles de XRDP de la forma siguiente:

Forma 1: Pico a aproximadamente 18,9 grados 2θ

Forma 2: Picos a aproximadamente 18,4 y 21,5 grados 2θ

Forma 3: Picos a aproximadamente 18,6 y 19,2 grados 2θ .

La Forma 1 parece probable que sea la forma termodinámicamente más estable dado que las Formas 2 y 3 se convierten en la Forma 1 al calentar.

ES 2 274 247 T3

Un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (I) en forma del polimorfo Forma 1 no solvatada comprende disolver el compuesto de la fórmula (I) en metilisobutilcetona, acetato de etilo o acetato de metilo y producir el compuesto de la fórmula (I) como la Forma 1 no solvatada mediante la adición de un antidisolvente que no forma solvatos tal como iso-octano o tolueno.

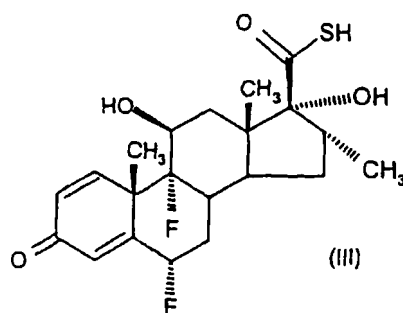
De acuerdo con una primera realización preferida de este procedimiento, el compuesto de la fórmula (I) puede disolverse en acetato de etilo y el compuesto de la fórmula (I) como polimorfo la Forma 1 no solvatada puede obtenerse mediante la adición de tolueno como antidisolvente. Para mejorar el rendimiento, preferiblemente la solución de acetato de etilo está caliente y una vez se ha añadido el tolueno, la mezcla se destila reduciendo el contenido en acetato de etilo.

De acuerdo con una segunda realización preferida de este procedimiento, el compuesto de la fórmula (I) puede disolverse en metilisobutilcetona y el compuesto de la fórmula (I) como polimorfo Forma 1 no solvatada puede obtenerse mediante la adición de iso-octano como antidisolvente.

El compuesto de la fórmula (I) en forma solvatada puede prepararse cristalizando el compuesto de la fórmula (I) en un disolvente de solvatación tal como acetona o tetrahidrofurano (THF).

Preferiblemente en procedimientos para preparar formulaciones de la invención, el compuesto de la fórmula (I) se empleará en forma no solvatada, típicamente Forma 1 no solvatada.

Los compuestos de la fórmula (II) pueden prepararse a partir del derivado 17 α -hidroxilo de la fórmula (III):



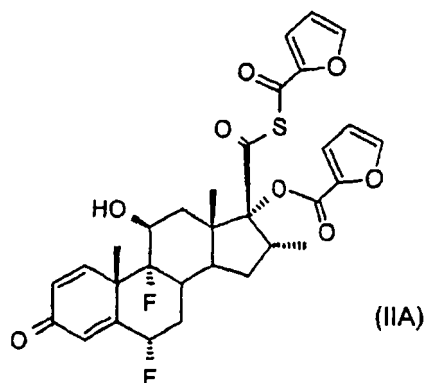
usando por ejemplo, la metodología que describen G. H. Phillipps y cols. (1994) Journal of Medicinal Chemistry, 37, 3717-3729. Por ejemplo la etapa típicamente comprende la adición de un reactivo adecuado para realizar la esterificación por ejemplo un derivado activado de ácido 2-furoico tal como un éster activado o preferiblemente un haluro de 2-furoilo por ejemplo cloruro de 2-furoilo (empleado en una cantidad molar de al menos 2 veces comparada con el compuesto de la fórmula (III), en presencia de una base orgánica por ejemplo trietilamina. El segundo mol de cloruro de 2-furoilo reacciona con el resto tioácido del compuesto de la fórmula (III) y tiene que eliminarse por ejemplo mediante reacción con una amina tal como dietilamina.

Este procedimiento adolece de desventajas, sin embargo, porque el compuesto de la fórmula (II) resultante no se purifica fácilmente de la contaminación con el subproducto 2-furoildietilamida. Los presentes inventores por lo tanto han inventado diversos procedimientos mejorados para realizar esta conversión.

En el primero de tales procedimientos mejorados, los presentes inventores han descubierto que, al usar una amina más polar tal como dietanolamina, se obtiene un subproducto más soluble en agua (en este caso 2-furoildietanolamida) que permite producir el compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo con gran pureza dado que el subproducto puede eliminarse con eficiencia lavando con agua.

Así, los presentes inventores proporcionan un procedimiento para preparar un compuesto de la fórmula (II) que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un derivado activado de ácido 2-furoico en una cantidad de al menos 2 moles del derivado activado por mol de compuesto de la fórmula (III) proporcionando un compuesto de la fórmula (IIA);



y

(b) eliminación del resto 2-furoilo enlazado con azufre del compuesto de la fórmula (IIA) mediante reacción del producto de la etapa (a) con una base de amina primaria o secundaria orgánica capaz de formar una 2-furoilamida soluble en agua.

En dos realizaciones particularmente convenientes de este procedimiento los presentes inventores también proporcionan procedimientos para la purificación eficaz del producto final que comprende o bien

(c1) cuando el producto de la etapa (b) está disuelto en un disolvente orgánico sustancialmente no miscible en agua, purificar el compuesto de la fórmula (II) eliminando por lavado el subproducto amida de la etapa (b) con un lavado acuoso, o

(c2) cuando el producto de la etapa (b) está disuelto en un disolvente miscible en agua, purificar el compuesto de la fórmula (II) tratando el producto de la etapa (b) con un medio acuoso de forma que precipite compuesto de la fórmula (II) o una sal del mismo puros.

En la etapa (a) preferiblemente el derivado activado de ácido 2-furoico puede ser un éster de ácido 2-furoico activado, pero más preferiblemente es un haluro de 2-furoilo, especialmente cloruro de 2-furoilo. Un disolvente adecuado para esta reacción es acetato de etilo o acetato de metilo (preferiblemente acetato de metilo) (cuando se sigue la etapa (c1) o acetona (cuando se sigue la etapa (c2)). Normalmente estará presente una base orgánica, por ejemplo trietilamina. En la etapa (b) preferiblemente la base orgánica es dietanolamina. La base puede disolverse de forma adecuada en un disolvente por ejemplo metanol. De forma general las etapas (a) y (b) se realizarán a temperatura reducida por ejemplo entre 0 y 5°C. En la etapa (c1) el lavado acuoso puede ser con agua, sin embargo, el uso de salmuera produce rendimientos más elevados y por lo tanto es preferible. En la etapa (c2) el medio acuoso es por ejemplo un ácido acuoso diluido tal como HCl diluido.

Los presentes inventores también proporcionan un procedimiento alternativo para preparar un compuesto de la fórmula (II) que comprende:

(a) hacer reaccionar un compuesto de la fórmula (III) con un derivado activado de ácido 2-furoico en una cantidad de al menos 2 moles de derivado activado por mol de compuesto de la fórmula (III) proporcionando un compuesto de la fórmula (IIA); y

(b) eliminación del resto 2-furoilo enlazado con azufre del compuesto de la fórmula (IIA) mediante reacción del producto de la etapa (a) con un mol adicional de compuesto de la fórmula (III) proporcionando dos moles de compuesto de la fórmula (II).

En la etapa (a) preferiblemente el derivado activado de ácido 2-furoico puede ser un éster activado de ácido 2-furoico, pero más preferiblemente es un haluro de 2-furoilo, especialmente cloruro de 2-furoilo. Un disolvente adecuado para esta etapa es acetona. Normalmente, estará presente una base orgánica por ejemplo trietilamina. En la etapa (b) un disolvente adecuado es DMF o dimetilacetamida. Normalmente estará presente una base orgánica por ejemplo trietilamina. De forma general las etapas (a) y (b) se realizarán a temperatura reducida por ejemplo entre 0 y 5°C. El producto puede aislarse mediante tratamiento con ácido y lavado con agua.

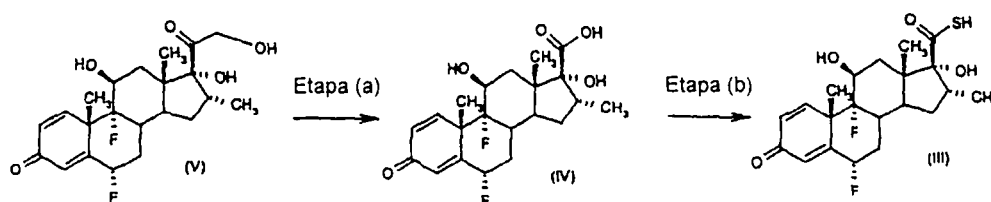
Este procedimiento mencionado anteriormente es muy eficaz porque no produce ningún subproducto de furoilamida (proporcionando así, entre otras, ventajas medioambientales) dado que el exceso molar del resto furoilo es captado por reacción con un mol adicional de compuesto de la fórmula (II) formando un mol adicional de compuesto de la fórmula (II).

ES 2 274 247 T3

Las condiciones generales adicionales para la conversión del compuesto de la fórmula (III) en el compuesto de la fórmula (II) en los dos procedimientos que se acaban de describir serán notorias para las personas de experiencia en la técnica.

5 De acuerdo con un conjunto de condiciones preferido, sin embargo, los presentes inventores han encontrado que el compuesto de la fórmula (II) puede aislarse de forma ventajosa en forma de una sal cristalina sólida. La sal preferida es una sal que se forma con una base tal como trietilamina, 2,4,6-trimetilpiridina, diisopropiletilamina o N-etilpiperidina. Tales formas salinas del compuesto de la fórmula (II) son más estables, se filtran y secan más fácilmente y pueden aislarse con mayor pureza que el tioácido libre. La sal más preferida es la sal que se forma con diisopropiletilamina.
10 La sal trietilamina también es de interés.

Los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse de acuerdo con los procedimientos que se describen en el documento GB 2088877B. Los compuestos de la fórmula (III) pueden prepararse también mediante un procedimiento que comprende las siguientes etapas:



25 La etapa (a) comprende la oxidación de una solución que contiene el compuesto de la fórmula (V). Preferiblemente, la etapa (a) se realizará en presencia de un disolvente que comprende metanol, agua, tetrahidrofurano, dioxano o dietilengligoldimetiléter. Para potenciar el rendimiento y la producción, los disolventes preferidos son metanol, agua o tetrahidrofurano, y más preferiblemente son agua o tetrahidrofurano, especialmente agua y tetrahidrofurano como disolvente. Dioxano y dietilengligoldimetiléter son también disolventes preferidos que opcionalmente (y preferible-
30 mente) pueden emplearse junto con agua. Preferiblemente, el disolvente estará presente en una cantidad de entre 3 y 10 vol relativa a la cantidad del material inicial (1 en peso), más preferiblemente entre 4 y 6 vol., especialmente 5 vol. Preferiblemente el agente de oxidación está presente en una cantidad de 1-9 equivalentes molares relativa a la cantidad del material inicial. Por ejemplo, cuando se emplea una solución acuosa al 50% p/p de ácido peryódico, el agente de oxidación puede estar presente en una cantidad de entre 1,1 y 10 en peso relativo a la cantidad del material inicial (1
35 en peso), más preferiblemente entre 1,1 y 3 en peso, especialmente 1,3 en peso.

Preferiblemente, la etapa de oxidación comprenderá el uso de un agente de oxidación químico. Más preferible-
mente, el agente de oxidación será ácido peryódico o ácido yódico o una sal del mismo. Lo más preferible-
mente, el agente de oxidación será ácido peryódico o peryodato sódico, especialmente ácido peryódico. De forma alternativa (o
40 además), también se apreciará que la etapa de oxidación puede comprender cualquier reacción de oxidación adecuada, por ejemplo una que utiliza aire y/o oxígeno. Cuando la reacción de oxidación utiliza aire y/o oxígeno, el disolvente que se usa en dicha reacción preferiblemente será metanol. Preferiblemente, la etapa (a) implicará la incubación de los reactivos a temperatura ambiente o algo más caliente, por ejemplo a aproximadamente 25°C, por ejemplo durante 2 horas. El compuesto de la fórmula (IV) puede aislarse mediante recristalización en la mezcla de reacción mediante la
45 adición de un antidisolvente. Un antidisolvente adecuado para un compuesto de la fórmula (IV) es agua. Sorprendentemente los presentes inventores han descubierto que es muy deseable controlar las condiciones en las que precipita el compuesto de la fórmula (IV) mediante la adición de antidisolvente por ejemplo agua. Cuando la recristalización se realiza usando agua fría (por ejemplo una mezcla de agua con hielo a una temperatura de 0-5°C) aunque pueden esperarse mejores propiedades de antidisolvente, los presentes inventores han encontrado que el producto cristalino producido es muy voluminoso, se parece a un gel blando y es muy difícil de filtrar. Sin estar limitados por la teoría,
50 los presentes inventores creen que este producto de baja densidad contiene una gran cantidad de disolvente solvatado en la red cristalina. Por el contrario, cuando se usan condiciones de aproximadamente 10°C o más (por ejemplo aproximadamente temperatura ambiente) se obtiene un producto granular de consistencia parecida a la arena que se filtra muy fácilmente. En estas condiciones, la cristalización típicamente comienza después de aproximadamente 1 hora y típicamente se completa en unas pocas horas (por ejemplo 2 horas). Sin estar limitados por la teoría, los presentes
55 inventores creen que este producto granular contiene poco o nada de disolvente solvatado en la red cristalina.

La etapa (b) típicamente comprenderá la adición de un reactivo adecuado para convertir un ácido carboxílico en un ácido carboxílico por ejemplo usando gas sulfuro de hidrógeno junto con un agente de acoplamiento adecuado por
60 ejemplo carbonildiimidazol (CDI) en presencia de un disolvente adecuado por ejemplo dimetilformamida.

Las ventajas de la formulación en aerosol del compuesto de la fórmula (I) pueden incluir el hecho de que la sus-
tancia parece demostrar propiedades antiinflamatorias excelentes con un comportamiento farmacocinético y farma-
codinámico predecible, buena biodisponibilidad, inicio de la acción más rápido, con un perfil de efectos secundarios
65 atrativo, una duración de la acción prolongada y es compatible con una posología de tratamiento conveniente, en pacientes humanos, en particular puede realizarse una administración de vez al día.

ES 2 274 247 T3

Ventajas adicionales pueden incluir el hecho de que la formulación tiene propiedades físicas y químicas deseables que permiten una fácil fabricación y almacenamiento.

Los siguientes Ejemplos ilustran la invención:

5

Ejemplos

General

10 Los espectros de RMN de ^1H se registraron a 400 MHz y los desplazamientos químicos se expresan en ppm relativos al tetrametilsilano. Se usan las siguientes abreviaturas para describir las multiplicidades de las señales: s (singlete), d (doblete), t (triplete), q (cuartete), m (multiplete), dd (doblete de dobletes), ddd (doblete de doblete de dobletes), dt (doblete de tripletes) y b (ancho). Biotage se refiere a cartuchos de gel de sílice envasados previamente que contienen KP-Sil que se usan en un módulo de cromatografía ultrarrápida 12i. El EMCL se realizó en una columna a Supelcosil LCABZ+PLUS (3,3 cm x 4,6 mm de DI) eluyendo con HCO_2H al 0,1% y acetato de amonio 0,01 M en agua (disolvente A), y HCO_2H al 0,05%, agua al 5% en acetonitrilo (disolvente B), usando el siguiente gradiente de elución 0-0,7 minutos B al 0%, 0,7-4,2 minutos B al 100%, 4,2-5,3 minutos B al 0%, 5,3-5,5 minutos B al 100% con un caudal de 3 ml/minuto. Los espectros de masas se registraron en un espectrómetro Fisons VG Platform usando modo de electrospray positivo y negativo (ES+ y ES-).

20

Intermedios

Intermedio 1

25 *Sal diisopropilamina del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico*

Una suspensión en agitación de ácido 6 α ,9 α -difluoro-11 β ,17 α -dihidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico (preparado de acuerdo con el procedimiento que se describe en el documento GB 2088877B) (49,5 g) en acetato de metilo (500 ml) se trata con trietilamina (35 ml) manteniendo una temperatura de reacción en el intervalo 0-5°C. Se añade cloruro de 2-furoilo (25 ml) y la mezcla se agita a 0°C durante 1 hora. Se añade una solución de dietanolamina (52,8 g) en metanol (50 ml) y la mezcla se agita a 0-5°C durante al menos 2 horas. Se añade ácido clorhídrico (aproximadamente 1 M, 550 ml) manteniendo la temperatura de reacción por debajo de 15°C y la mezcla se agita a 15°C. Se separa la fase orgánica y la fase acuosa se vuelve a extraer con acetato de metilo (2 x 250 ml). Todas las fases orgánicas se combinan, se lavan secuencialmente con salmuera (5 x 250 ml) y se tratan con diisopropilamina (30 ml). La mezcla de reacción se concentra por destilación a presión atmosférica a un volumen aproximado de 250 ml y se enfría a 25-30°C (normalmente se produce la cristalización del producto deseado durante la destilación y el enfriamiento subsiguiente). Se añade terc-butilmetiléter (TBME) (500 ml), la suspensión se enfría adicionalmente y se madura a 0-5°C durante al menos 10 minutos. El producto se elimina por filtración, se lava con TBME frío (2 x 200 ml) y se seca a vacío a aproximadamente 40-50°C (75,3 g, 98,7%). RMN (CDCl_3) δ : 7,54-7,46 (1H, m), 7,20-7,12 (1H, dd), 7,07-6,99 (1H, dd), 6,48-6,41 (2H, m), 6,41-6,32 (1H, dd), 5,51-5,28 (1H, dddd $^2\text{J}_{\text{H-F}}$ 50 Hz), 4,45-4,33 (1H, bd), 3,92-3,73 (3H, bm), 3,27-3,14 (2H, q), 2,64-2,12 (5H, m), 1,88-1,71 (2H, m), 1,58-1,15 (3H, s), 1,50-1,38 (15H, m), 1,32-1,23 (1H, m), 1,23-1,15 (3H s), 1,09-0,99 (3H, d).

Intermedio 2

Éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico Forma 1 no solvatada

50 Una suspensión móvil del *Intermedio 1* (12,61 g, 19,8 mmol) en acetato de etilo (230 ml) y agua (50 ml) se trata con un catalizador de transferencia de fases (cloruro de benciltributilamonio, 10 mol%), se enfría a 3°C y se trata con bromofluorometano (1,10 ml, 19,5 mmol, 0,98 equivalentes), lavando con acetato de etilo (EtOAc) (20 ml) previamente enfriado (0°C). La suspensión se agita toda la noche, dejando calentar a 17°C. La fase acuosa se separa de la fase orgánica y se lava secuencialmente con HCl 1 M (50 ml), 1% p/v de solución de NaHCO_3 (3 x 50 ml) y agua (2 x 50 ml). La solución de acetato de etilo se destila a presión atmosférica hasta que el destilado alcanza una temperatura de aproximadamente 73°C, momento en el cual se añade tolueno (150 ml). La destilación se continúa a presión atmosférica hasta que se ha eliminado todo el EtOAc restante (temperatura aproximada del destilado 103°C). La suspensión resultante se enfría y se madura a <10°C y se elimina por filtración. El lecho se lava con tolueno (2 x 30 ml) y el producto se deseca en horno a vacío a 60°C hasta peso constante proporcionando el *compuesto del título* (8,77 g, 82%). Tiempo de retención en la EMCL 3,66 minutos, m/z 539 MH^+ , RMN δ (CDCl_3) incluye 7,60 (1H, m), 7,18-7,11 (2H, m), 6,52 (1H, dd, J 4,2 Hz), 6,46 (1H, s), 6,41 (1H, dd, J 10, 2 Hz), 5,95 y 5,82 (2H dd, J 51, 9 Hz), 5,48 y 5,35 (1H, 2m), 4,48 (1H, m), 3,48 (1H, m), 1,55 (3H, s), 1,16 (3H, s), 1,06 (3H, d, J 7Hz).

65

*Actividad farmacológica**Actividad farmacológica in vitro*

5 La actividad farmacológica se evaluó en un ensayo funcional *in vitro* de actividad de agonista de glucocorticoides que predice de forma general la actividad antiinflamatoria o antialérgica *in vivo*.

10 Para los experimentos de esta sección, el compuesto de la fórmula (I) se usó en la Forma 1 no solvatada (Intermedio 2).

15 El ensayo funcional se basó en el descrito por K. P. Ray y cols., *Biochem J.* (1997), 328, 707-715. Células A549 transfectadas de forma estable con un gen testigo que contiene los elementos que responden a NF- κ B del promotor del gen ELAM acoplado a sPAP (fosfatasa alcalina secretada) se trataron con compuestos de experimentación a dosis apropiadas durante 1 hora a 37°C. Las células se estimularon después con factor de necrosis tumoral (TNF, 10 ng/ml) durante 16 horas, momento en el cual se mide la cantidad de fosfatasa alcalina producida mediante un ensayo colorimétrico estandar. Se construyeron curvas de respuesta en función de la dosis a partir de las cuales se estimaron los valores de CE₅₀.

20 En esta prueba el compuesto de la fórmula (I) mostró un valor de CE₅₀ de <1 nM.

25 El receptor de glucocorticoides (GR) puede funcionar al menos por dos mecanismos diferentes, regulando por aumento la expresión del gen mediante la unión directa de GR a secuencias específicas de los promotores génicos y regulando por disminución la expresión génica dirigida por otros factores de transcripción (tales como NF κ B o AP-1) a través de su interacción directa con GR.

30 En una variante del procedimiento anterior, para controlar estas funciones, se han generado dos plásmidos testigo y se han introducido por separado en células epiteliales de pulmón humanas A549 mediante transfección. La primera línea celular contiene el gen testigo de la luciferasa de la luciérnaga controlada por un promotor de la síntesis que responde de forma específica a la activación del factor de transcripción NF κ B cuando es estimulado con TNF α . La segunda línea celular contiene el gen testigo de la luciferasa de Renilla controlado por un promotor de la síntesis que comprende 3 copias del elemento de respuesta a glucocorticoides consenso y que responde a la estimulación por glucocorticoides. La medición simultánea de la transactivación y la transrepresión se realizó mezclando las dos líneas celulares en una proporción de 1:1 en una placa de 96 pocillos (40.000 células por pocillo) y cultivando toda la noche a 37°C. Los compuestos experimentales se disolvieron en DMSO, y se añadieron a las células a una concentración final de DMSO de 0,7%. Tras la incubación durante 1 hora, se añadieron 0,5 ng/ml de TNF α (R&D Systems) y después de otras 15 horas a 37°C, se midieron los niveles de luciferasa de luciérnaga y de renilla usando el kit Packard Firelite siguiendo las instrucciones del fabricante. Se construyeron curvas de respuesta en función de la dosis a partir de las que se determinaron los valores de EC₅₀.

40	Transactivación (GR) DE ₅₀ (nM)	Transrepresión (NF κ B) DE ₅₀ (nM)	
	Compuesto de la fórmula (I)	0,06	0,20
	Metabolito (X)	>250	>1000
45	Fluticasona propionato	0,07	0,16

Actividad farmacológica in vivo

50 La actividad farmacológica *in vivo* se evaluó en un modelo de esonofilia en ratas Brown Norway sensibilizadas a ovoalbúmina. Este modelo está diseñado para imitar la esonofilia pulmonar inducida por alérgenos, un componente principal de la inflamación pulmonar en el asma.

55 Para los experimentos de esta sección, se usó el compuesto de la fórmula (I) en la Forma 1 no solvatada.

60 El compuesto de la fórmula (I) produjo la inhibición dependiente de la dosis de la eosinofilia pulmonar en este modelo tras la administración de una suspensión intratraqueal (IT) en solución salina 30 minutos antes de la prueba de provocación con ovoalbumina. Se logró una inhibición significativa tras una dosis única de 30 μ g de compuesto de la fórmula (I) y la respuesta fue significativamente ($p = 0,016$) superior a la observada con una dosis equivalente de fluticasona propionato en el mismo estudio (inhibición del 69% con compuesto de la fórmula (I) comparada con inhibición del 41% con fluticasona propionato).

65 En un modelo en rata de involución del timo, 3 dosis IT diarias de 100 μ g de Compuesto (I) indujeron reducciones significativamente menores del peso del timo ($p = 0,004$) que una dosis equivalente de fluticasona propionato en el mismo estudio (reducción del 67% del peso del timo con el Compuesto (I) comparado con reducción del 78% con fluticasona propionato).

ES 2 274 247 T3

Tomados conjuntamente, estos resultados indican un índice terapéutico superior para el Compuesto (I) comparado con fluticasona propionato.

Metabolismo in vitro en hepatocitos de rata y humanos

La incubación del Compuesto (I) con hepatocitos de rata o humanos muestra que el compuesto se metaboliza de forma idéntica a fluticasona propionato, siendo el ácido 17- β carboxílico (X) el único metabolito significativo producido. La investigación de la velocidad de aparición de este metabolito en la incubación del Compuesto (I) con hepatocitos humanos (37°C, concentración del fármaco 10 μ M, hepatocitos de 3 sujetos, 0,2 y 0,7 millones de células/ml) muestra que el Compuesto (I) se metaboliza aproximadamente 5 veces más rápido que fluticasona propionato:

N.º del sujeto	Densidad celular (millones de células/ml)	Producción del metabolito ácido 17- β (pmol/h)	
		Compuesto (I)	Fluticasona propionato
1	0,2	48,9	18,8
1	0,7	73,3	35,4
2	0,2	118	9,7
2	0,7	903	23,7
3	0,2	102	6,6
3	0,7	580	23,9

Producción mediana de metabolito 102-118 pmol/hora para el Compuesto (I) y 18,8-23,0 pmol/h para fluticasona propionato.

Farmacocinética tras la administración intravenosa (IV) y oral en ratas

El Compuesto (I) se administró por vía oral (0,1 mg/kg) e IV (0,1 mg/kg) a ratas Wistar Han macho y se determinaron los parámetros farmacocinéticos. El Compuesto (I) mostró una biodisponibilidad oral despreciable (0,9%) y un aclaramiento en plasma de 47,3 ml/min/kg, cercano al flujo sanguíneo hepático (aclaramiento del plasma de fluticasona propionato = 45,2 ml/min/kg).

Farmacocinética tras la administración intratraqueal de polvo seco en cerdos

Una mezcla homogénea de Compuesto (I) (1 mg) y fluticasona propionato (1 mg) en forma de mezcla en polvo se administró a cerdos (2) anestesiados (10% p/p). Se extrajeron muestras de sangre seriadas hasta 8 horas después de la administración. Se determinaron los niveles en plasma del Compuesto (I) y de fluticasona propionato tras la extracción y el análisis usando metodología de CL-EM/EM, los límites inferiores de la cuantificación de los procedimientos fueron 10 y 20 pg/ml para el Compuesto (I) y fluticasona propionato respectivamente. Usando estos procedimientos se pudo cuantificar el Compuesto (I) hasta 2 horas después de la administración y fluticasona propionato se pudo cuantificar hasta 8 horas después de la administración. Las concentraciones máximas en plasma se observaron para ambos compuestos a los 15 minutos de la administración. Los datos de la semivida en plasma obtenidos a partir de la administración IV (0,1 mg/kg) se usaron para calcular los valores de ABC (0-inf) para el Compuesto (I). Esto compensa que el perfil en plasma del Compuesto (I) solo pueda definirse durante 2 horas después de una administración IT y elimina cualquier sesgo debido a lo limitado de los datos entre el Compuesto (I) y fluticasona propionato.

Los valores de C_{max} y ABC (0-inf) muestran una exposición sistémica reducida al Compuesto (I) comparado con fluticasona propionato:

	C _{max} (pg/ml)		ABC (0-inf) (hr,pg/ml)	
	Cerdo 1	Cerdo 2	Cerdo 1	Cerdo 2
Compuesto de la fórmula (I)	117	81	254	221
Fluticasona propionato	277	218	455	495

ES 2 274 247 T3

Los parámetros farmacocinéticos tanto para el Compuesto (I) como para fluticasona propionato fueron iguales en los cerdos anestesiados tras la administración intravenosa de una mezcla de los dos compuestos a 0,1 mg/kg. El aclaramiento de estos dos glucocorticoides es similar en este modelo experimental en cerdos.

5 Ejemplos

En los siguientes Ejemplos 1-3, el derivado de ácido oligoláctico puede prepararse de acuerdo con los procedimientos del documento WO94/21229. El ácido oligoláctico que puede usarse se prepara a partir de ácido láctico racémico y tiene una longitud mediana de la cadena de $n = 9$ con un capuchón acetilo en el extremo hidroxilo.

10

Ejemplo 1

15

Formulación en aerosol que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxil-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

Un cartucho de aluminio puede cargarse con una formulación en solución compuesta como sigue:

20

éster S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxil-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma 1 no solvatada preparado de acuerdo con el Intermedio 2	12,5 μ g
---	--------------

25

derivado de ácido oligoláctico	600 μ g
--------------------------------	-------------

1,1,1,2-tetrafluoroetano: (cantidades por accionamiento)	hasta 100 μ l
--	-------------------

30

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y el cartucho puede estar provisto de una válvula dosificadora adaptada para dispensar 100 μ l por accionamiento.

El cartucho puede introducirse en un accionador adecuado para la administración tópica al pulmón (Valois).

35

Ejemplo 2

40

Formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxil-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

Un cartucho de aluminio puede cargarse con una formulación en solución para administración intranasal de la forma siguiente:

45

éster S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxil-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma 1 no solvatada preparado de acuerdo con el Intermedio 2	12,5 μ g
---	--------------

50

derivado de ácido oligoláctico	600 μ g
--------------------------------	-------------

1,1,1,2-tetrafluoroetano: (cantidades por accionamiento)	hasta 100 μ l
--	-------------------

55

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y el cartucho puede estar provisto de una válvula dosificadora adaptada para dispensar 100 μ l por accionamiento.

El cartucho puede introducirse en un accionador nasal (Valois).

60

Ejemplo 3

65

Formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α , 9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxil-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico

Un cartucho de aluminio puede cargarse con una formulación en solución para administración intranasal de la forma siguiente:

ES 2 274 247 T3

éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma 1 no solvatada preparado de acuerdo con el Intermedio 2 50 μ g

5 derivado de ácido oligoláctico 1200 μ g

1,1,1,2-tetrafluoroetano: (cantidades por accionamiento) hasta 100 μ l

10

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y el cartucho puede estar provisto de una válvula dosificadora adaptada para dispensar 100 μ l por accionamiento.

15 El cartucho puede introducirse en un accionador nasal (Valois).

Ejemplo 4-6

20 Los ejemplos 1-3 pueden repetirse usando un derivado de ácido oligoláctico preparado a partir de ácido L-láctico en lugar de ácido láctico racémico.

Ejemplo 7

25 *Formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico*

Un cartucho de aluminio puede cargarse con una formulación en solución para administración intranasal de la forma siguiente:

30 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma 1 no solvatada preparado de acuerdo con el Intermedio 2 0,05% p/v

35 etanol 10% p/p

1,1,1,2-tetrafluoroetano hasta 100 μ l

40

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y el cartucho puede estar provisto de una válvula dosificadora adaptada para dispensar 50 μ l por accionamiento. Esta formulación es adecuada para administrar 50 μ g de compuesto de la fórmula (I) por accionamiento.

45 El cartucho puede introducirse en un accionador nasal (Valois).

Ejemplo 8

50 *Formulación nasal que contiene éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico*

Un cartucho de aluminio puede cargarse con una formulación en solución de la forma siguiente:

55 éster S-fluorometílico del ácido 6 α ,9 α -difluoro-17 α -[(2-furanilcarbonil)oxi]-11 β -hidroxi-16 α -metil-3-oxo-androsta-1,4-dien-17 β -carbotioico, Forma 1 no solvatada preparado de acuerdo con el Intermedio 2 0,1% p/v

60 etanol 15% p/p

glicerol 1% p/p

65 1,1,1,2-tetrafluoroetano: hasta 100 μ l

ES 2 274 247 T3

en una cantidad total adecuada para 120 accionamientos y el cartucho puede estar provisto de una válvula dosificadora adaptada para dispensar $50 \mu\text{l}$ por accionamiento. Esta formulación es adecuada para administrar $50 \mu\text{g}$ de compuesto de la fórmula (I) por accionamiento. El cartucho puede introducirse en un accionador nasal (Valois).

5 A continuación se describirá el inhalador dosificador de la invención, a modo únicamente de ejemplo, en referencia y tal como se muestra en los dibujos que se acompañan en los que:

La Figura 1 es una representación esquemática de la sección de un dispositivo de inhalación dosificador estándar.

10 El dosificador inhalador estándar que se muestra en la Fig 1 comprende un alojamiento 10 en el que puede introducirse un cartucho de aerosol 20. El alojamiento está abierto en un extremo (que en lo sucesivo se considerará que es la parte superior del dispositivo por conveniencia para la descripción) y está cerrado en el otro. Una boca de salida 30 se proyecta de forma lateral desde el extremo cerrado del alojamiento 10. En la realización que se ilustra, la boca de salida 30 está en forma de una boquilla diseñada para ser insertada en la boca del paciente pero, si se desea, puede diseñarse en forma de cánula para su inserción en la fosa nasal del paciente.

20 El cartucho de aerosol 20, que comprende una región de estrechamiento 21 y casquillo 22, tiene un vástago de salida de la válvula 40 en un extremo. Este miembro de válvula puede oprimirse para liberar una dosis graduada del cartucho de aerosol o, de forma alternativa, puede fijarse el vástago de la válvula 40 y moverse el cuerpo principal del cartucho relativo al miembro de válvula para liberar la dosis.

25 Tal como se muestra en la Figura 1, el cartucho de aerosol 20 está situado en el alojamiento 10 de forma que el extremo sobresale de su parte superior abierta, estando posicionado el cartucho de tal forma que el estrechamiento 21 y casquillo 22 estén contenidos en el alojamiento 10. Pueden proporcionarse costillas espaciadoras (no se muestran) en el interior del alojamiento para mantener la superficie externa del cartucho 20 separada de la superficie interna del alojamiento 10. Se proporciona un soporte 50 en el extremo inferior del alojamiento 10 y tiene un paso 60 en el que puede situarse y sujetarse el vástago de la válvula 40 del cartucho de aerosol 20. En el soporte 50 se proporciona un segundo paso 70 y se dirige hacia el interior de la boca de salida 30. Así, cuando las piezas están en las posiciones que se muestran en la Figura 1, la porción sobresaliente del cartucho de aerosol 20 puede oprimirse moviendo el cartucho con respecto al vástago de la válvula 40 abriendo la válvula y se descargará una dosis del medicamento contenido en el aerosol a través del paso 70 y a la boca de salida 30 de la que puede ser inhalada por el paciente. Cada vez que se oprime completamente el cartucho de aerosol se extraerá una dosis.

35 En toda la especificación y las reivindicaciones siguientes, a no ser que el contexto requiera lo contrario, la palabra “comprenden” y sus variaciones tales como “comprende” y “que comprende”, se entenderá que implican la inclusión de un número entero o etapa o grupo de números enteros pero no la exclusión de ningún otro número entero o etapa o grupo de números enteros.

40

45

50

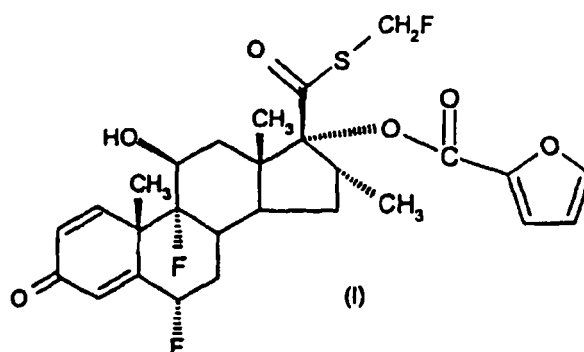
55

60

65

REIVINDICACIONES

1. Una formulación farmacéutica en aerosol que comprende (i) un compuesto de la fórmula (I)



o un solvato del mismo como medicamento, (ii) un hidrofluoroalcano (HFA) licuado como propelente; y **caracterizada** porque la formulación comprende un agente solubilizante para ayudar a la solubilización del compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo en la formulación, y porque el compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo está completamente disuelto en la formulación.

2. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 1 que contiene un codisolvente líquido que contiene hidroxilo como agente de solubilización.

3. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 2, en la que el agente solubilizante es etanol.

4. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que además comprende un componente de baja volatilidad.

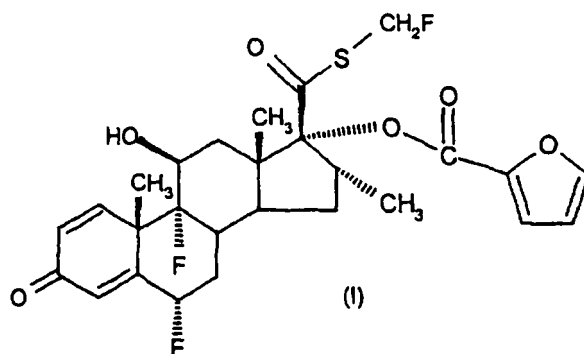
5. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 4 en la que el componente de baja volatilidad es glicerol.

6. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes en la que el gas propelente es 1,1,1,2-tetrafluoroetano.

7. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el gas propelente es 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano.

8. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el gas propelente es una mezcla de 1,1,1,2-tetrafluoroetano y 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano.

9. Una formulación farmacéutica en aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende (I) un compuesto de la fórmula (I)



o un solvato del mismo como medicamento, (ii) 1,1,1,2-tetrafluoroetano como propelente, (iii) un agente solubilizante para ayudar a la solubilización del medicamento en el propelente y (iv) opcionalmente un componente de baja volatilidad; **caracterizada** porque el compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo está completamente disuelto en la formulación.

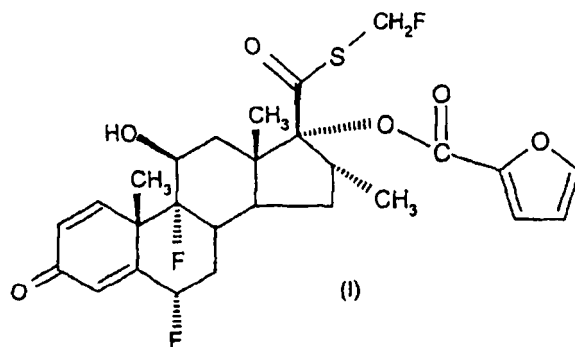
ES 2 274 247 T3

10. Una formulación farmacéutica en aerosol de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes que comprende (i) un compuesto de la fórmula (I)

5

10

15



o un solvato del mismo como medicamento, (ii) 1,1,1,2,3,3,3-heptafluoro-n-propano como propelente, (iii) un agente solubilizante para ayudar a la solubilización del medicamento en el propelente y (iv) opcionalmente un componente de baja volatilidad; **caracterizada** porque el compuesto de la fórmula (I) o un solvato del mismo está completamente disuelto en la formulación.

20

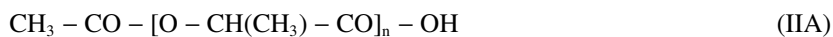
11. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 9 o la reivindicación 10 que contiene etanol como agente solubilizante y glicerol como componente de baja volatilidad.

25

12. Una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en la que el agente solubilizante es un ácido oligoláctico o su derivado.

13. Una formulación de acuerdo con la reivindicación 12, en la que el agente solubilizante es un compuesto de la fórmula (IIA)

30



o un derivado del mismo, en el que n es un número entero de 3 a 15.

35

14. Un cartucho que comprende un envase que contiene una formulación de acuerdo con una cualquiera de las reivindicaciones precedentes y provisto de una válvula dosificadora.

15. Un inhalador dosificador que comprende un cartucho de acuerdo con la reivindicación 14 provisto de un accionador adaptado para la administración tópica de una formulación al pulmón.

40

16. Un inhalador dosificador que comprende un cartucho de acuerdo con la reivindicación 14 provisto de un accionador adaptado para la administración tópica de la formulación a la nariz.

45

50

55

60

65

Fig. 1

